

(51)

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

Int. Cl. 2:

I N 33/16

(11)

# Offenlegungsschrift 27 11 201

(20)

Aktenzeichen: P 27 11 201.2-52

(21)

Anmeldetag: 15. 3. 77

(22)

Offenlegungstag: 21. 9. 78

(31)

Unionspriorität:

(32) (33) (31) —

(54)

Bezeichnung:

Verfahren zum Überprüfen der Nierenwerte insbesondere im  
menschlichen Körper

(71)

Anmelder:

Südhoff, Albert, Dr.med.; Kluthe, Reinhold, Prof. Dr.med.;  
Schaeffer, Gunnar, Dr.med.; 7800 Freiburg

(72)

Erfinder:

Südhoff, Albert, Dr.med., 7800 Freiburg

---

Prüfungsantrag gem. § 28b PatG ist gestellt

---

PATENTANWÄLTE  
DIPLO-ING. H. SCHMITT  
DIPLO-ING. W. MAUCHER

78 FREIBURG I. BR.  
DREIKÖNIGSTR. 18  
TELEFON: (0761) 70773  
70774

2711201

Herr  
Dr. Albert Südhoff  
Runzstraße 17  
  
7800 Freiburg

UNSERE AKTE - BITTE STETS ANGEREN!

M 77 162

Herr Prof. Dr. med. Reinhold Kluthe, Wasserackerstraße 1, 7800 Freiburg  
Herr Dr.med. Gunnar Schaeffer, Falterweg 23, 7800 Freiburg

Patentansprüche

1. Verfahren zum Überprüfen der Nierenwerte insbesondere im menschlichen Körper mit Hilfe eines Teststäbchens, das eine Reaktionszone und eine davon getrennte Indikatorzone aufweist, und mit einem Reaktionsgefäß, wobei das Teststäbchen nach dem Benetzen mit der zu untersuchenden Flüssigkeit zum Ablauf der Reaktion in dem Reaktionsgefäß eine vorbestimmte Zeit verbleibt, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionszone (2) des Teststäbchens (1) mit Speichel (25) oder Urin einer in einer bestimmten Zeit produzierten Menge in Berührung gebracht wird, wobei die Länge des sich nach der Reaktionszeit in der Indikatorzone (3) eingestellten Farbumschlages oder dessen Intensität ein Maß für die Konzentration der die Nierenwerte repräsentierenden Stoffe ist.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ein insbesondere im Bereich der Indikatorzone (3), vorzugsweise durch eine entfernbare Folie od.dgl. abgedecktes Teststäbchen (1,1a) mit seiner Reaktionszone (2) z.B. nach der Produktion einer bestimmten Menge der zu untersuchenden Flüssigkeit mit dieser in Berührung gebracht wird, daß anschließend die Indikatorzone (3) freigelegt wird und daß das Teststäbchen (1,1a) schließlich zumindest für die Zeit der Reaktion in ein Reaktionsgefäß (8) eingelegt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Teststäbchen (1,1a) derart in das Reaktions -

809838/0128

ORIGINAL INSPECTED /2

gefäß (8) od.dgl. eingelegt wird, daß die Reaktionszone (2) von außen zugänglich, jedoch von der Indikatorzone (3) durch eine Wandung des Reaktionsgefäßes (8) od. dgl. Behältnis (7) getrennt ist und daß das Teststäbchen (1, 1 a) nach dem Benetzen der Reaktionszone (2) od. dgl. mit der zu untersuchenden Flüssigkeit vollständig in das Reaktionsgefäß (8) od. dgl. befördert, insbesondere eingelegt wird.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Teststäbchen in eine an seinen beiden Enden offene, insbesondere durchsichtige Umhüllung vorzugsweise in ein Glasröhrchen (23 b) eingelegt und mit diesem zusammen in die zu untersuchende Flüssigkeit so tief eingetaucht wird, daß die Reaktionszone (2) benetzt wird.
5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Teststäbchen in eine auch als Reaktionsgefäß (8) dienende Spritzenampulle od. dgl. Röhrchen (23 a) mit ihrer Reaktionszone (2) zum Ansaugende (30) weisend eingelegt wird, das aus einem Flüssigkeits-Sammelgefäß (22) Flüssigkeit durch Zurückziehen des Spritzenkolbens (28) eingesaugt wird, bis diese Flüssigkeit die Reaktionszone (2) oder vorzugsweise eine der Reaktionszone (2) vorgelagerte Ansaugzone (5) des Teststäbchens berührt, daß die Ansaugöffnung (27) anschließend verschlossen und schließlich der Kolben (28) der Spritzenampulle für den Ablauf der Reaktion entfernt wird.
6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der zu untersuchenden Flüssigkeit zur Einstellung ihres pH-Wertes ein sog. Puffer(40) z.B. in Form eines vorzugsweise pulverför-

/3

809838 / 0128

2711201

migen Phosphat-Puffers zugegeben wird.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß nach dem Sammeln der zu untersuchenden Flüssigkeit, mit Hilfe eines pH-Indikators der pH-Wert bestimmt und daraus ggf. ein Korrekturfaktor zur genauen Bestimmung der Nierenwerte abgeleitet wird.
8. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, mit einem Teststäbchen (1, 1 a) und einem Reaktionsgefäß (8), dadurch gekennzeichnet, daß eine Abschirmung od. dgl. zumindest für die Indikatorzone (3) gegenüber der Reaktionszone (2) des Teststäbchens wenigstens während des Benetzens der Reaktionszone (2) od dgl. vorgesehen ist.
9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Teststäbchen (1, 1 a) als Abschirmung zumindest bereichsweise, insbesondere im Bereich der Indikatorzone (3) eine entfernbare Schutzfolie (4, 4a) aufweist.
10. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Abschirmung ein im Querschnitt etwa rechteckiges, zumindest an einer Stirnseite offenes, etwa der Länge des Teststäbchens entsprechendes Behältnis (7) vorgesehen ist, das vorzugsweise mehrere Schlitze (21) zum Einsticken der zwischen der Reaktionszone (2) und der Indikatorzone (3) gelegenen Zwischenzone (15) des Teststäbchens aufweist und daß das Behältnis (7) gleichzeitig als Halterung während des Benetzens der Reaktionszone (2) od dgl. dient.
11. Vorrichtung nach Anspruch 8 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Behältnis (7) eine Bodenwand (16), zwei Längsseitenwände (17) sowie eine Stirnseitenwand (18)

/4

809838/0128

aufweist und daß im Eckbereich zwischen der Stirnseitenwand (18) und der Bodenwand (16) ein Durchsteckschlitz (14) für das Teststäbchen vorgesehen ist.

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Längsseitenwände (17) an benachbarten Stellen und/oder die Bodenwand (16) am stirnseitig offenen Ende des Behältnisses (7) randoffene, vorzugsweise konisch zulaufende Schlitze (21) aufweist, deren Weite zumindest bereichsweise geringer als die Dicke der in den Schlitz (21) einzuklemmenden Zone des Teststäbchens ist.
13. Vorrichtung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Tiefe der Schlitze (21) mindestens gleich oder größer ist als die Breite des Teststäbchens.
14. Vorrichtung nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß der lichte Abstand der Reaktionszone (2) von der Indikatorzone (3) größer ist als der Abstand der Längsseitenwände (17) des Behältnisses (7) voneinander.
15. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Sammelfäß (22) sowie ein als Abschirmung und gleichzeitig als Reaktionsgefäß (8) dienendes, durchsichtiges Röhrchen (23) aufweist, in dem sich das ganze Teststäbchen (1 a ) befindet, und daß das Röhrchen (23) im Bereich der Reaktionszone (2) des Teststäbchens (1 a ) eine Eintrittsöffnung (24) für die zu untersuchende Flüssigkeit und am anderen Ende eine weitere Öffnung (26) für die Entlüftung aufweist.
16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß ein Kolben (28) in einer entlüftungsseitigen Röhrchenverlängerung (27) als Ansaughilfe dient.

/5

809838 / 0128

17. Vorrichtung nach Anspruch 15 oder 16, dadurch gekennzeichnet, daß das Röhrchen (23 a) im Hubbereich des Kolbens (28) zur Ansaugmengenbegrenzung eine seitliche Öffnung (29) in der Wandung aufweist.
18. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das Hubvolumen des Kolbens (28) von seiner ansaugseitigen tiefsten Stellung bis zu der seitlichen Öffnung (29) in dem Röhrchen (23 a) etwa dem saugseitigen Volumen des Röhrchens (23 a) bis in Höhe der Reaktionszone (2) bzw. zu einer dieser vorgelagerten Ansaugzone (5) des Teststäbchens entspricht.
19. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 15 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß im Ansaugbereich des Röhrchens (23 a) ein Anschlag für das Teststäbchen (1 a) sowie gegenfalls im Bereich der Indikatorzone (3) des in dem Röhrchen (23 a) befindlichen Teststäbchens (1 a) eine Skala (33) an dem Röhrchen (23 a) vorgesehen ist.
20. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Indikatorzone (3) des Teststäbchens (1, 1a) selbst eine Skala (13) aufweist.
21. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß als Sammel- bzw. Aufnahmegeräß (22) ein becherartiger Behälter (37) mit einer in seinem Inneren angeordneten Halterung (35) für ein als Abschirmung und Reaktionsgefäß (8) für das Teststäbchen (1, 1 a) dienendes Röhrchen (23 b) vorgesehen ist.
22. Vorrichtung nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Halterung (35) stutzenförmig mit einem etwa dem Außendurchmesser des Röhrchens (23 b) entsprechenden

- 8 -  
lichten Innendurchmesser ausgebildet ist, mit dem Boden des Sammelgefäßes (22) vorzugsweise etwa zentral mit einer Stirnseite verbunden ist und daß der Innenraum der Halterung (35) vorzugsweise im bodennahen Bereich wenigstens eine Verbindungsöffnung (38) zu dem Aufnahmegeräß-Innenraum besitzt.

23. Vorrichtung nach Anspruch 21 oder 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Einstecktiefe des Röhrchens (23 b) in die Halterung (35) oberhalb der Verbindungsöffnungen (38) begrenzt ist und daß der vorgesehene Flüssigkeitsspiegel etwa im Bereich der Reaktionszone (2) oder der Ansaugzone (5) des in dem Röhrchen (23 b) gelagerten Teststäbchens liegt.
24. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 21 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die Oberkante der Halterung (35) als Volumen-Markierung für die zu untersuchende Flüssigkeit dient.
25. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß das Sammelgefäß (22) etwa reagenzrörchenförmig ausgebildet ist und in seinem Öffnungsbereich einen als Schiebeführung dienenden Stopfen (36) mit einer Durchtrittsöffnung für ein beidseitig offenes, als Reaktionsgefäß (8) für das Teststäbchen vorgesehenes Glasröhrchen (23 b) besitzt.
26. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß das Sammel- bzw. Aufnahmegeräß (22) eine Aufnahme-Volumenkennzeichnung (34) trägt.

2711201

- 7 -

7

27. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß das Sammelgefäß (22) eine trichterartige Erweiterung (39) aufweist.
28. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß als Untersuchungsflüssigkeit Speichel od.Urin dient, daß die Reaktionszone (2) Urease und die Indikatorzone (3) Säure und einen pH-Indikator aufweist, und daß dieses Teststäbchen (1) zur Bestimmung der Harnstoffkonzentration dient.
29. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß als Untersuchungsflüssigkeit Speichel od.Urin dient, daß die Reaktionszone (2) Uricase und Peroxydase und die Indikatorzone (3) einen Reduktions-Oxidations-Indikator aufweisen und daß dieses Teststäbchen (1) zur Bestimmung der Harnsäurekonzentration dient.
30. Vorrichtung nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionszone (2) des Teststäbchens (1) und/oder das Sammel- bzw. Aufnahmegeräß (22) einen sog. Puffer, z.B. einen vorzugsweise pulverförmigen Phosphatpuffer (40) zur Einstellung des pH-Wertes der zu untersuchenden Flüssigkeit aufweist bzw. beinhaltet.

  
- Patentanwalt -

809838/0128

Herr  
Dr. Albert Südhoff  
Runzstraße 17  
7800 Freiburg i.Br.

Herr Prof. Dr. med. Reinhold Kluthe  
Wasserackerstraße 1, 7800 Freiburg  
Herr Dr. med. Gunnar Schaeffer  
Falterweg 23, 7800 Freiburg

Verfahren zum Überprüfen der Nierenwerte insbesondere im  
menschlichen Körper

---

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Überprüfen der Nierenwerte insbesondere im menschlichen Körper mit Hilfe eines Teststäbchens, das eine Reaktionszone und eine davon getrennte Indikatorzone aufweist und mit einem Reaktionsgefäß, wobei das Teststäbchen nach dem Benetzen mit der zu untersuchenden Flüssigkeit zum Ablauf der Reaktion in dem Reaktionsgefäß eine vorbestimmte Zeit verbleibt.

Zur Überprüfung der Nierenwerte, insbesondere zur Bestimmung von Harnstoffkonzentrationen im menschlichen Körper zur Erkennung von Nierenfunktionsstörungen kennt man bereits ein Verfahren, bei dem dem Patienten Blut entnommen wird, das dann zur Bestimmung der Harnstoffkonzentration herangezogen wird. Zur Untersuchung eignet sich dabei auch das Blutserum oder das Blutplasma. Nachteilig ist bei diesem Verfahren, daß zur Durchführung eine Fachkraft notwendig ist, die einerseits das Blut entnimmt und dann auch die richtige Handhabung der Testvorrichtung beherrscht.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren der eingangs erwähnten Art zu schaffen, bei dem eine Blutentnahme mit den dabei verbundenen Unannehmlichkeiten für den Patienten vermieden werden kann und das in seiner Handhabung so einfach und sicher ist, daß auch Nichtfachleute, insbesondere der Patient selbst dieses Verfahren durchführen kann. Außerdem soll das Anwendungsspektrum des Verfahrens erweitert werden, so daß sowohl eine Verwendung in der Klinik als auch zu Hause vom Patienten selbst möglich ist.

Mr/Gu/mü

/2

809838 / 0128

2711201

. Q.- 2-

Zur Lösung dieser Aufgabe wird insbesondere vorgeschlagen, daß die Reaktionszone des Teststäbchens mit Speichel oder Urin einer in einer bestimmten Zeit produzierten Menge in Berührung gebracht wird, wobei die Länge des sich nach der Reaktionszeit in der Indikatorzone eingestellten Farbumschlages oder dessen Intensität ein Maß für die Konzentration der die Nierenwerte repräsentierenden Stoffe ist.

Dieses Testverfahren mit Hilfe von Speichel oder Urin oder dgl. Testflüssigkeit läßt sich einfach und genügend sicher durchführen. Es wurde nämlich festgestellt, daß insbesondere die Speichelharnstoffwerte mit den Serumharnstoffwerten in einer bestimmten Gesetzmäßigkeit korrespondieren. Besonders vorteilhaft ist dabei, daß die Speicheluntersuchungen und auch eine Urinuntersuchung vom Patienten selbst durchgeführt werden können. Die Diagnosestellung und Überwachung bei Patienten mit Niereninsuffizienz, insbesondere auch die Diätüberwachung lassen sich mit dieser Methode einfach, genügend sicher und sehr schnell ohne großen apparativen Aufwand durchführen. Auch ist dadurch das Aufsuchen von Nierenspezialabteilungen (Nierenambulanzen) weniger häufig notwendig, da die Patienten selbst den Anstieg der Harnstoffwerte erfassen können. Darüber hinaus ist dieses Testverfahren auch zur Überwachung der Dialyse-Patienten geeignet.

Das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich besonders einfach und zuverlässig durchführen, wenn das insbesondere im Bereich der Indikatorzone, vorzugsweise durch eine entfernbarer Folie od. dgl. abgedeckte Teststäbchen mit seiner Reaktionszone nach der Produktion einer bestimmten Menge z.B. mit auf der Zunge befindlichem Speichel in Berührung gebracht wird, wobei anschließend die Indikatorzone freigelegt wird und das Teststäbchen schließlich zumindest für die Zeit der Reaktion in ein Reaktionsgefäß eingelegt wird.

Zur Kontrolle der produzierten Speichelmenge kann diese in einem Speichelsammelgefäß gesammelt werden. Danach kann dann die Reaktionszone des Teststäbchens mit dem auf der Zunge befindlichen Speichel in Berührung gebracht werden. Gegebenenfalls kann das Teststäbchen mit seiner Reaktionszone aber auch

809838 / 0128

/3

.. 8 -  
10.

direkt in den gesammelten Speichelvorrat eingetaucht werden.

Da Speichel und auch Urin bezüglich ihres pH-Wertes vergleichsweise starken Schwankungen unterworfen ist, ist es zur Erzielung möglichst genauer Meßergebnisse zweckmäßig, wenn der zu untersuchenden Flüssigkeit zur Einstellung ihres pH-Wertes ein sog. Puffer z.B. in Form eines vorzugsweise pulverförmigen Phosphat-puffers zugegeben wird. Ggf. kann die Zugabe dieses Puffers auch von dem Ergebnis einer Überprüfung der zu untersuchenden Flüssigkeit mittels eines pH-Papieres abhängig gemacht werden, wobei dann nur bei stark von dem vorgesehenen pH-Wert abweichende Untersuchungsflüssigkeiten mit einem pH-Puffer eingestellt werden. Die Erfindung betrifft auch eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens mit einem Teststäbchen und einem Reaktionsgefäß. Diese Vorrichtung ist insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß eine Abschirmung od.dgl. zumindest für die Indikatorzone des Teststäbchens wenigstens während des Benetzens der Reaktionszone od. dgl. vorgesehen ist. Die Abschirmung dient dabei insbesondere zum Schutz der empfindlichen Indikatorzone vor allem bei der Speichelabnahme direkt im Mund oder von der Zunge.

Zusätzliche Ausgestaltungen der Erfindung sind in den weiteren Unteransprüchen aufgeführt. Nachstehend ist die Erfindung mit ihren wesentlichen Einzelheiten anhand der Zeichnung noch näher erläutert.

Es zeigt:

- Fig. 1 ein Teststäbchen in perspektivischer Ansicht,
- Fig. 2 ein Teststäbchen mit Ansaugbereich,
- Fig. 3 ein Behältnis mit einem von diesem gehaltenen Teststäbchen,
- Fig. 4 ein Behältnis mit einem eingelagerten Teststäbchen, dessen Reaktionszone außerhalb dieses Behältnisses gelagert ist,
- Fig. 5 eine Aufsicht des in Fig. 3 und 4 gezeigten Behältnisses mit quer eingesetztem, gehaltenen Teststäbchen,

/4

809838 / 0128

Fig. 6 ein Reaktionsgefäß mit vier eingesetzten Behältnissen,

Fig. 7 eine Vorrichtung mit einem Speichelsammelgefäß, einem Reaktionsgefäß und einem darin gelagerten Teststäbchen,

Fig. 8 das in Fig. 7 gezeigte Reaktionsgefäß mit Teststäbchen mit einer Halterung,

Fig. 9 und 10 verschiedene Vorrichtungen zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens mit einem Speichelsammel- bzw. Vorratsgefäß, einem Reaktionsgefäß und einem Teststäbchen und

Fig. 11 ein Sammel- bzw. Aufnahmegefäß mit einem darin befindlichen Trockenpuffer.

Fig. 1 zeigt ein zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens vorgesehene Teststäbchen 1 mit einer Reaktionszone 2 und einer Indikatorzone 3. Die Reaktionszone 2 enthält bei der Harnstoffbestimmung Urease, während die Indikatorzone 3 Säure und einen pH-Indikator aufweist. Der Harnstoff einer Speichelprobe wird in der Reaktionszone 2 spezifisch in Kohlendioxyd und Ammoniak gespalten. Ammoniak diffundiert über die Gasphase zur sauren Indikatorzone, wo es einen Farbumschlag von gelb nach blau hervorruft. Die Länge der blauen Zone ist u.a. insbesondere von der Harnstoffkonzentration abhängig.

Ahnlich verhält es sich beim Nachweis einer erhöhten Harnsäurekonzentration mit Hilfe eines Teststäbchens 1, das dann aber in seiner Reaktionszone 2 Uricase sowie Peroxydase und in seiner Indikatorzone einen Reduktions-Oxidations-Indikator (Red-Ox-Indikator) aufweist.

Erfindungsgemäß weist das Teststäbchen 1 eine Abschirmung z.B. in Form einer Schutzfolie 4 auf (Fig. 1 und 2), durch die insbesondere die empfindliche Indikatorzone 3 einerseits gegen ein Berühren mit der Hand bei der Handhabung und insbesondere auch beim Benetzen der Reaktionszone 2 z.B. mit auf der Zunge 6 befindlichem Speichel geschützt ist. Neben Speichel kann als Untersuchungs-Flüssigkeit auch Urin oder andere Körperflüssigkeit verwendet werden.

/4a

809838 / 0128

2711201

- 4a -

12.

Ein einfacher Testablauf mit Hilfe der in Fig. 1 oder 2 gezeigten Teststäbchen 1 bzw. 1a bei dem Speichel als Untersuchungsflüssigkeit dient, kann nun folgendermaßen erfolgen:

Zunächst muß der Patient in einer vorgegebenen Zeit vorzugsweise eine bestimmte Mindestmenge Speichel produzieren. Dies dient u.a. zur Erzielung gleichmäßiger Meßbedingungen, da der jeweils zuerst produzierte Speichel eine gegebenenfalls erhöhte, nicht repräsentative Harnstoff- bzw. Harnsäure-Konzentration aufweist.

/5

809838 / 0128

2711201

- 5 -

. 13 .

Die Reaktionszone 2 bzw. die gegebenenfalls vorgesehene, der Reaktionszone 2 vorgelagerte Ansaugzone 5 (Fig. 2), wird dann mit <sup>auf</sup> der Zunge 6 - in Fig. 1 strichliniert angedeutet - befindlichem Speichel in Berührung gebracht. Anschließend wird dann die Schutzfolie 4 abgezogen und das Teststäbchen 1 in ein Behältnis 7 eingelegt, das Teil eines Reaktionsgefäßes 8 ist. Fig. 6 zeigt ein Reaktionsgefäß 8, bestehend aus einer Halterung 9 mit vier Aufnahmekammern 10, die durch Seitenlängswandungen 11 voneinander getrennt sind. In diese Aufnahmekammern 10 können dann Behältnisse 7 eingeschoben werden. In Fig. 6 ist nur in eines der vier eingeschobenen Behältnisse 7 ein Teststäbchen 1 eingelegt. Während dem Ablauf der Reaktion lagert das Teststäbchen 1 in dem Reaktionsgefäß 8, wobei nur vom Einschiebende 12 her eine Öffnung 20 nach außen besteht. Das Teststäbchen 1 ist dabei mit seiner Indikatorzone 3 näher als mit der Reaktionszone 2 an dieser Öffnung gelagert. Nach der Reaktionszeit kann an der Indikatorzone 3 je nach Harnstoffkonzentration ein mehr oder weniger langer Farbumschlag, beginnend an dem der Reaktionszone 2 zugewandten Ende der Indikatorzone 3, abgelesen werden. Die Länge dieses Farmumschlags ist ein Maß für die Harnstoffkonzentration in dem Testspeichel.

Als Ablesehilfe kann die Indikatorzone 3 des Teststäbchens 1 eine Skala 13 aufweisen.

Die etwas abgewandelte Ausführungsform eines erfindungsge-mäßen Teststäbchens 1 a zeigt Fig. 2. Dieses besitzt, wie schon vorerwähnt, eine der Reaktionszone 2 vorgelagerte An-saugzone 5, die bei Benetzung <sup>z.B.</sup> mit Speichel, diesen der Reaktionszone 2 zuführt. Bei dieser Ausführungsform eines Teststäbchens 1 a kann die Schutzfolie 4 a neben der Indikatorzone 3 auch die Reaktionszone 2 zum Schutz gegen unbeabsich-tigtes Berühren oder Benetzen mit Speichel überdecken. Das Teststäbchen 1 a eignet sich bevorzugt für einen noch zu be-schreibenden Testablauf mit senkrecht stehendem Teststäbchen 1 a.

/6

809838/0128

- / -

- 14.

Die Figuren 3 bis 5 zeigen, wie auch das Behältnis 7 als Abschirmung, insbesondere beim Benetzen der Reaktionszone 2 des Teststäbchens 1 verwendet werden kann. Das Behältnis 7 weist einen etwa rechteckigen Querschnitt auf, ist an einer Stirnseite und der oberen Längsseite offen und besitzt u. a. einen Durchsteckschlitz 14. Außerdem sind mehrere Schlitze 21 zum Einstecken und klemmenden Festhalten eines Teststäbchens im Bereich der zwischen der Reaktionszone 2 und der Indikatorzone 3 gelegenen Zwischenzone 15 vorgesehen. Das Behältnis 7 kann somit auch gut als Halterung für die Teststäbchen während des Benetzens der Reaktionszone 2 od. dgl. verwendet werden, wobei es gleichzeitig auch als Abschirmung der Reaktionszone 2 von der Indikatorzone 3 dient.

Das Behältnis 7 weist eine Bodenwand 16, zwei Längsseitenwände 17 sowie eine Stirnseitenwand 18 auf. Im Eckbereich zwischen der Stirnseitenwand 18 und der Bodenwand 16 ist der Durchsteckschlitz 14 für das Teststäbchen 1 vorgesehen. Das Teststäbchen 1 kann dadurch derart in das Behältnis 7 eingelegt werden, daß die Reaktionszone 2 von außen zugänglich, jedoch von der Indikatorzone 3 durch die Stirnseitenwand 18 des Behältnisses 7 getrennt ist (Fig. 4). Nach dem Benetzen der Reaktionszone 2 wird dann das Teststäbchen 1 vollständig in das Behältnis 7 eingeschoben und dieses dann in die Halterung 9 befördert, wo das Teststäbchen dann bis auf die Öffnung 20 allseitig zum Ablauf der Reaktion umschlossen ist.

Andere Halterungsmöglichkeiten des Teststäbchens 1 während des Benetzens zeigen Fig. 3 und 5. Dazu weisen die Längsseitenwände 17 an benachbarten Stellen und die Bodenwand 16 an ihrem stirnseitig offenen Ende randoffene, konisch zulaufende Schlitze 21 auf, deren Weite zumindest bereichsweise geringer als die Dicke der in den Schlitz einzuklemmenden Zone des Teststäbchens ist. Dabei ist die Tiefe der Schlitze 21 mindestens gleich oder größer als die Breite des Teststäbchens. Das Teststäbchen 1 kann dadurch entweder wie in Fig. 3 oder wie in Fig. 5 gezeigt festgeklemmt werden, wobei das Behältnis 7 während des Benetzens

. 15 .

der Reaktionszone 2 als Halterung dient. Dadurch wird die Handhabung erleichtert, wobei ein unbeabsichtigtes Berühren der empfindlichen Indikatorzone 3 einerseits mit den Fingern und insbesondere auch direkt mit Untersuchungsflüssigkeit z.B. auf der Zunge vermieden wird. Letzteres insbesondere auch durch die Trennung der Reaktionszone 2 von der Indikatorzone 3 durch das Behältnis 7 selbst. Vorteilhaft ist dabei auch, daß die Tiefe der Schlitze 21 mindestens gleich oder größer ist als die Breite des Teststäbchens 1. Um zu vermeiden, daß die Reaktionszone 2 oder die Indikatorzone 3 beim Festlegen des Teststäbchens 1 in den Schlitten 21 beschädigt wird, ist der lichte Abstand der Reaktionszone 2 von der Indikatorzone 3 größer als der Abstand der Längsseitenwände 17 des Behältnisses 7 voneinander.

Die Figuren 7 bis 10 zeigen noch jeweils abgewandelte Ausführungsformen von Testvorrichtungen. Diese weisen ein Sammelfäß 22 sowie ein als Abschirmung und gleichzeitig als Reaktionsgefäß 8 a dienendes, durchsichtiges Röhrchen 23 auf. In diesem Röhrchen 23 befindet sich das ganze Teststäbchen 1 a, das hier vorzugsweise eine Ansaugzone 3 aufweist. Das Röhrchen 23 hat im Bereich der Reaktionszone 2 des Teststäbchens 1 a eine Eintrittsöffnung 24 z.B. für Speichel 25 und am anderen Ende eine Öffnung 26 zum Entlüften.

Das in Fig. 7 und 8 gezeigte Röhrchen 23 a ist an seinem entlüftungsseitigen Ende verlängert. Diese Verlängerung 27 dient zur Aufnahme eines Kolbens 28 zum Ansaugen von Untersuchungsflüssigkeit. Im Hubbereich des Kolbens 28 erkennt man noch eine zur Ansaugbegrenzung dienende seitliche Öffnung 29 in der Wandung des Röhrchens 23 a. Der Testablauf mit Hilfe der in Fig. 7 und 8 gezeigten Vorrichtung verläuft nun folgendermaßen: Zunächst wird das Teststäbchen 1 a in das z.B. als Spritzenampulle ausgebildete Röhrchen 23a mit seiner Reaktionszone 2 zum Ansaugende 30 weisend, eingelegt. Dabei dient der konisch sich verengende Ansaugbereich als Anschlag für das Teststäbchen

/8

809838 / 0128

## 16.

1 a. Dann wird aus einem Sammelgefäß 22 durch Zurückziehen des Kolbens 28 eine bestimmte Menge Untersuchungs-Flüssigkeit, z.B. Speichel 25 eingesaugt, bis diese die Reaktionszone - bei einem Teststäbchen 1 - oder die der Reaktionszone 2 vorgelagerte Ansaugzone 5 des Teststäbchens benetzt. Anschließend wird die Eintrittsöffnung 24 des Röhrchens 23 a verschlossen; dazu kann ein gleichzeitig als Ständer 31 für das Röhrchen 23 a dienender Stopfen 32 dienen. Schließlich wird der Kolben 28 für den Ablauf der Reaktion aus dem Röhrchen 23 a herausgezogen.

Wie schon vorerwähnt, dient die seitliche Öffnung 29 zur Ansaugbegrenzung. Dabei entspricht das Hubvolumen des Kolbens von seiner ansaugseitigen tiefsten Stellung bis zu der seitlichen Öffnung in dem Röhrchen etwa dem saugseitigen Volumen des Röhrchens 23 a bis in Höhe der Reaktionszone 2 bzw. zu einer dieser vorgelagerten Ansaugzone des Teststäbchens. Man vermeidet dadurch ein versehentliches zu hohes Einsaugen des Speichels, wodurch gegebenenfalls auch die Indikatorzone 3 benetzt werden könnte und damit der Test unbrauchbar wird. Die Handhabung ist dadurch sehr einfach, wobei Störungen durch Unachtsamkeit weitgehend ausgeschaltet werden. Die trichterartige Erweiterung 39 des Sammelgefäßes 22 erleichtert das Auffangen der produzierten Flüssigkeit. Zur Kontrolle der produzierten Speichel- oder Urinmenge kann an dem Sammelgefäß 22 eine Volumenkennzeichnung 34 vorgesehen sein, die gegebenenfalls auch aus einem einzigen, die Mindestmenge kennzeichnenden Strich od.dgl. bestehen kann.

Zum Ablesen der Länge des Farbumschlages in der Indikatorzone 3 kann diese selbst (z.B. Fig. 1, 9) oder aber auch das Reaktionsgefäß 8 a (Fig. 8) eine Skala 13 bzw. 33 aufweisen. Im letzteren Falle ist ein Anschlag für das Teststäbchen 1 a zur Lagefixierung, wie in Fig. 7 und 8 vorgesehen, zweckmäßig.

Fig. 9 zeigt ein weiteres Beispiel einer möglichen Testanordnung. Dabei dient als Sammelgefäß bzw. Aufnahmegeräß ein becher-

- 9 -

17.

artiger Behälter 37 mit einer in seinem Inneren angeordneten Halterung 35 für ein als Abschirmung und Reaktionsgefäß für das Teststäbchen dienendes Röhrchen 23 b. Die Halterung 35 ist dabei stutzenförmig mit einem etwa dem Außendurchmesser des Röhrchens 23 b entsprechenden lichten Innendurchmesser ausgebildet. Sie ist mit dem Boden des Sammelgefäßes 22 etwa zentral mit einer Stirnseite verbunden. Der Innenraum der Halterung besitzt im bodennahen Bereich wenigstens eine Verbindungsöffnung 38 zu dem Aufnahmegefäß-Innenraum hin. Die Einstekttiefe des Röhrchens 23 b in die Halterung 35 ist zweckmässigerweise oberhalb der Verbindungsöffnungen 38 begrenzt. Für die vorgesehene Produktionsmenge von Untersuchungs-Flüssigkeit kann die Oberkante der Halterung 35 als Volumen-Markierung dienen. Dabei liegt dann der Flüssigkeitsspiegel etwa im Bereich der Reaktionszone 2 oder der Ansaugzone 5 des in dem Röhrchen 23b gelagerten Teststreifens.

Bei der in Fig. 10 gezeigten abgewandelten, erfindungsgemäßen Testanordnung ist das Sammelgefäß 22 etwa reagenzröhrenförmig ausgebildet und besitzt in seinem Öffnungsbereich einen als Schiebeführung dienenden Stopfen 36 mit einer Durchtrittsöffnung für ein beidseitig offenes, als Reaktionsgefäß für das Teststäbchen vorgesehenes Glasröhrchen 23 b. Nach dem Sammeln z.B. des Speichels 25 kann das Röhrchen 23 b mit dem darin befindlichen Teststäbchen 1 a so tief in den Speichel 25 od.dgl. vorgeschoben werden, bis dieser die Ansaugzone 5 benetzt. Durch den als (klemmende) Schiebeführung dienenden Stopfen 36 kann das Röhrchen 23 b in der jeweils gewünschten Lage gehalten werden.

Bei der Bestimmung der Nierenwerte - wie vorbeschrieben - ist zur Erzielung einer größtmöglichen Meßgenauigkeit ein etwa gleichmässiger, bestimmter pH-Wert der zu untersuchenden Flüssig-

/10

809838 / 0128

18.  
- 10 -

keit für eine optimale Urease- bzw. Uricasereaktion wichtig. Bei Speichel kann der pH-Wert etwa zwischen 5 und 8 schwanken. Um den erwünschten pH-Wert bei der Messung zu erreichen, kann die Reaktionszone 2 einen sog. Puffer aufweisen, der z.B. durch einen Phosphatpuffer gebildet ist. Dieser stellt dann den ggf. abweichenden pH-Wert auf den gewünschten pH-Wert von z.B. 7 ein. Der vorzugsweise pulverförmige Puffer 40 kann z.B. mit einem Bindemittel versehen direkt im Bereich der Reaktionszone 2 aufgetragen sein. Er kann aber auch, wie in Fig. 11 gezeigt, an der Innenwandung des Sammelgefäßes 22 anhaftend, in diesem vorgesehen sein, so daß die zu untersuchende Flüssigkeit schon beim Sammeln auf den erwünschten pH-Wert korrigiert wird. Der Puffer kann ggf. auch erst dann zugegeben werden, wenn sich eine Korrektur nach einer Überprüfung mittels pH-Papier als notwendig erweist. Eine einfachere und sichere Handhabung ergibt sich aber, wenn der Puffer von vorneherein vorgesehen ist. Die vorerwähnte pH-Wert-Einstellung bzw. Korrektur kann sowohl bei Speichel als Untersuchungsflüssigkeit, als auch bei Urin und anderen Körperflüssigkeiten wie zum Beispiel Schweiß, Tränen usw. verwendet werden. Diese vorerwähnten Untersuchungsflüssigkeiten erlauben in vorteilhafter Weise eine schmerzlose Untersuchung. Nötigenfalls ist jedoch auch eine Durchführung des Testes mit Blut oder Blutbestandteilen als Untersuchungsflüssigkeit möglich, so daß eine praktisch universelle Anwendung ermöglicht ist.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung erlaubt auf einfache Weise – auch vom Laien durchführbar – eine Überprüfung der Nierenwerte, wobei durch unterschiedliche, auf dem Teststäbchen vorge sehene Reagenzien die erwünschten speziellen Nierenwerte wie beispielsweise Harnsäurekonzentration, sowie insbesondere die Harnstoffkonzentration nachweisbar sind.

14

809838 / 0128

2711201

- 21 -

- 19.

Da aus den Speichelniereinwerten die Serumwerte bestimmbar sind, ist bei Einhaltung bestimmter Testbedingungen (z.B. bestimmtes Produktionsvolumen der Untersuchungsflüssigkeit in vorgegebener Zeit) und unter Bestimmung der Urinnierenwerte eine Durchführung einer Clearance (genauer Nierenfunktionstest) möglich. Eine beginnende Niereninsuffizienz ohne Erhöhung der Retentionswerte (im Serum) ist dadurch frühzeitig erkennbar.

Alle in der Beschreibung, den nachfolgenden Ansprüchen und der Zeichnung dargestellten Merkmale können sowohl einzeln als auch in beliebiger Kombination miteinander erfindungswesentlich sein.

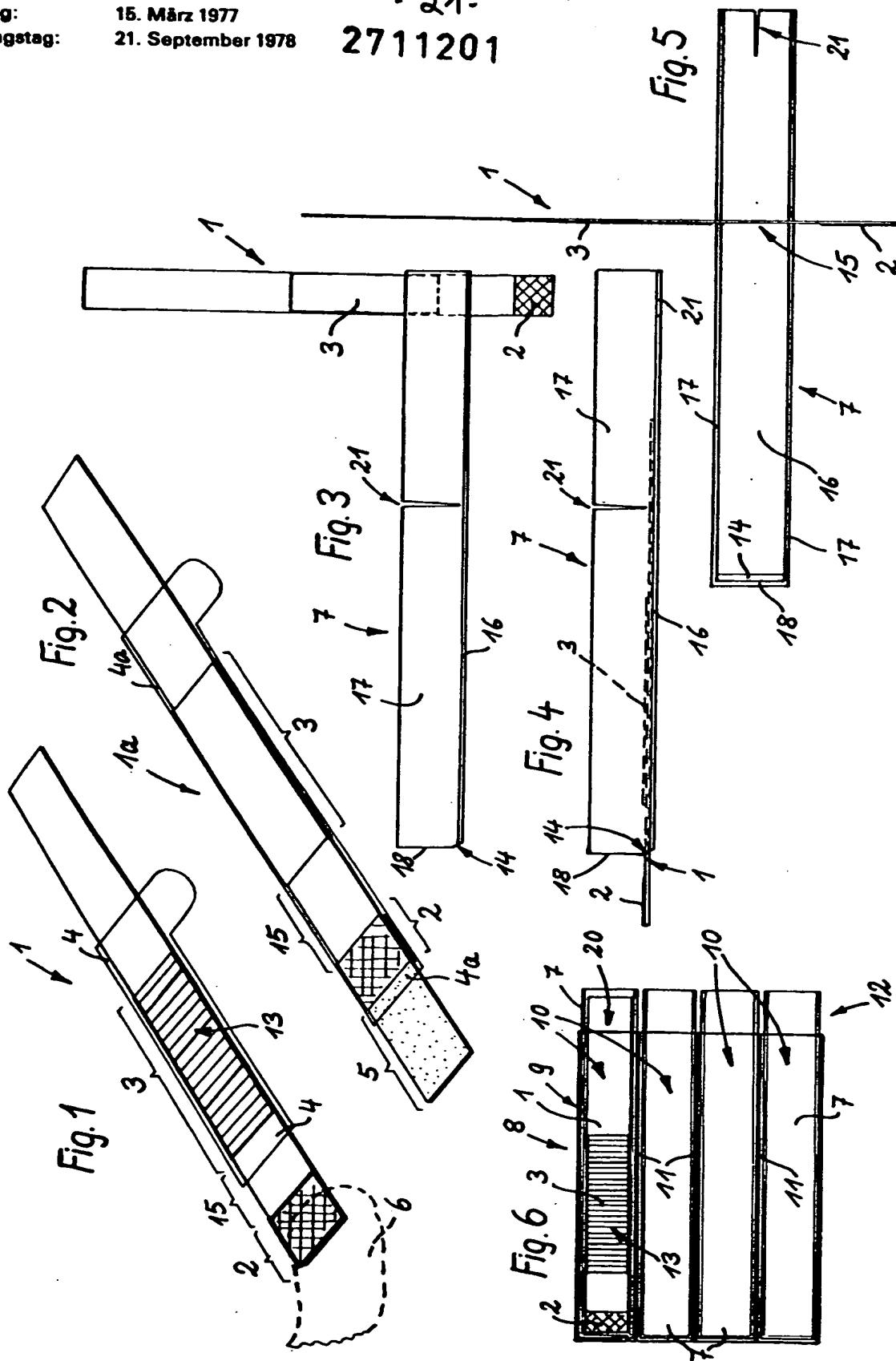
- Patentansprüche -

809838 / 0128

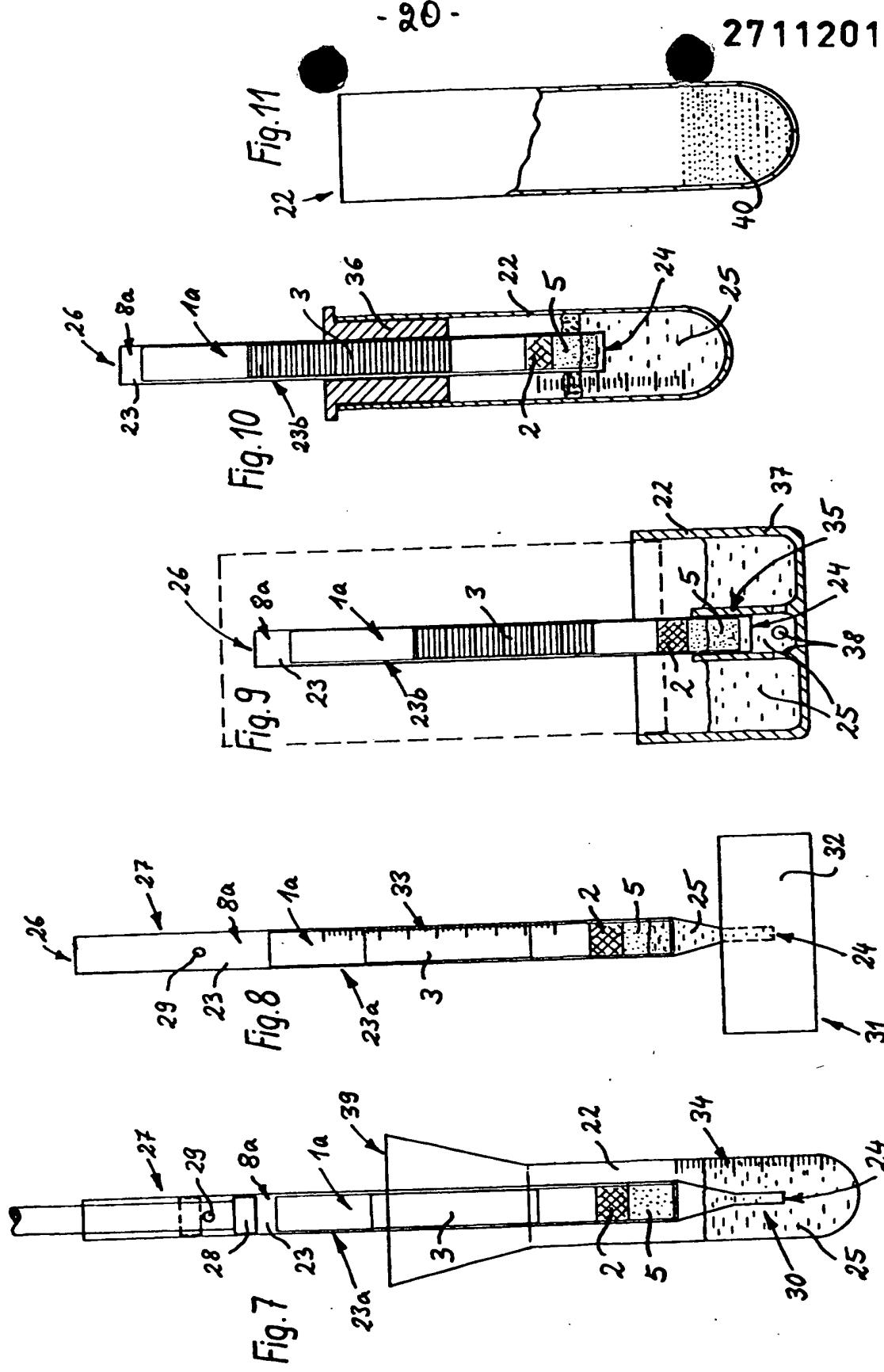
Nummer:  
Int. Cl. 2:  
Anmeldetag:  
Offenlegungstag:

27 11 201  
G 01 N 33/16  
15. März 1977  
21. September 1978

27-  
2711201



809838 / 0128



M77162

Dr. Südhoff

809838 / 0128